

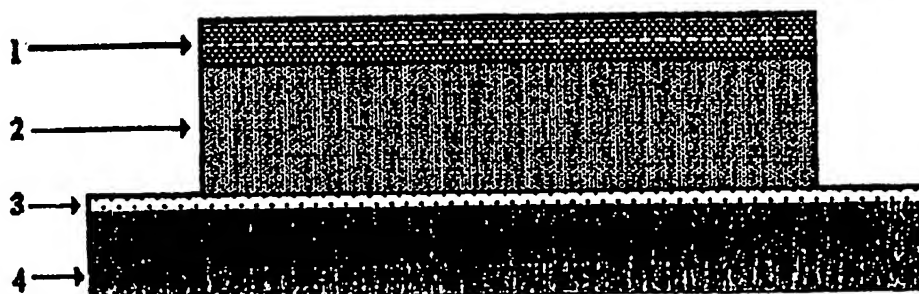
**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61L 15/44, A61M 35/00</b>	<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/04818</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>13. Februar 1997 (13.02.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/02735</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>24. Juni 1996 (24.06.96)</b>  (30) Prioritätsdaten: <b>195 27 925.5          29. Juli 1995 (29.07.95)          DE</b>  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>HORSTMANN, Michael [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, D-56564 Neuwied (DE). LEONHARD, Johannes [DE/DE]; Raabestrasse 3, D-56170 Bendorf (DE). MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE).</b>  (74) Anwalt: <b>FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>

(54) Title: **TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSGTEM FOR ADMINISTERING ACTIVE AGENTS TO THE HUMAN BODY VIA THE SKIN**

(54) Bezeichnung: **TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ABGABE VON WIRKSTOFFEN ÜBER DIE HAUT AN DEN MENSCHLICHEN KÖRPER**



**(57) Abstract**

A transdermal therapeutic system with a layered construction consisting of a backing layer (1) and at least one matrix layer (2) containing an active agent, laid for storage purposes on a releasable protective layer (4) coated with a release agent (3), in which the release agent (3) has a lower coefficient of diffusion for the active agent used than the basic materials used in the matrix layer(s) (2).

**(57) Zusammenfassung**

Ein transdermales therapeutisches System mit geschichtetem Aufbau aus einer Rückschicht (1) und mindestens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht (2), zur Lagerung aufgelegt auf einer mit einem Trennmittel (3) beschichteten ablösbaren Schutzschicht (4), ist dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel (3) einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff aufweist als die in der Matrixschicht (2) oder in den Matrixschichten verwendeten Grundmaterialien.

**BEST AVAILABLE COPY**

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper

### B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) sind in der ärztlichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt.

Ein Nachteil der dem Stand der Technik entsprechenden Systeme ist die nicht ausreichende Permeationsfähigkeit vieler Wirkstoffe durch die Haut, die auch durch zahlreiche galenische Maßnahmen des TTS-Designs (Einsatz mehrschichtiger Systeme, Verwendung von Steuermembranen, Variation der Wirkstoffkonzentration, Modifikation der Grundpolymeren etc.) nicht über eine gewisse Grenze, den sog. "Sättigungsfluß", hinaus steigerbar ist. Die Feststellung, daß der transdermale Fluß eines Wirkstoffes aus der festen, fein verteilten Phase heraus auch bei Einsatz starker lösender Vehikel prinzipiell nicht weiter steigerbar ist, findet sich bereits in den auch heute noch wegweisenden Arbeiten von Higuchi (z.B. T. Higuchi: Physical Chemical Analysis of percutaneous absorptions process from creams and ointments. J. Soc. Cosmetic Chem, 11, S. 85-97 (1960)).

Allerdings gibt es für viele Wirkstoffe die Möglichkeit, dem TTS bei der Herstellung Penetrationsverstärker, sogenannten "Enhancer" zuzusetzen. Es handelt sich in der Regel um flüssige bzw. flüchtige Zusatzstoffe, die die Resorptionseigenschaften der menschlichen Haut verbessern und damit eine genügend intensive Aufnahme des Wirkstoffs aus einer relativ kleinen TTS-Fläche heraus ermöglichen. Jedoch ergeben leicht flüchtige Enhancer wie das zum Beispiel für den Wirkstoff Estradiol verwendete Ethanol Probleme infolge starker Erweichung der Klebeschichten von TTS und machen

- 2 -

dadurch weitere, raumfordernde Kompartimente im System notwendig, die das TTS unakzeptabel dick oder großflächig werden lassen. Schließlich ergibt jeder weitere nichtpolymere Zusatzstoff auch die Gefahr von Unverträglichkeiten auf der Haut, unter Umständen auch von Sensibilisierungen.

Unter Zusatz bestimmter, weniger flüchtiger, meist aber auch weniger aktiver Enhancer (z.B. Glycerinester, cyclische Amide, Eucalyptol) ist zwar die Herstellung von Matrixsystemen möglich, die den Wirkstoff und die resorptionsverstärkende Komponente in einer oder mehreren monolithischen Schichten enthalten.

Nach dem Stand der Technik ist deshalb solchen TTS eine befriedigende Therapie dann nicht möglich, wenn die Enhancer schlecht hautverträglich sind oder die Systeme wegen des noch immer zu geringen Flusses durch die Haut unakzeptabel große Flächen benötigen.

Eine andere Möglichkeit, den Wirkstofffluß durch die Haut zu steigern, besteht darin, mehr Wirkstoff im TTS molekulardispers aufzulösen als der Sättigungslöslichkeit entspricht. Mit einer solchen Übersättigung dieser Systeme steigt in gleichem Maße auch die Permeationsgeschwindigkeit durch die Haut an. Da solche Zustände jedoch thermodynamisch instabil sind, sind derartige Arzneiformen nur schwer in lagerstabiler Form bereitzustellen; es findet eine zeitlich nicht vorhersehbare Rekristallisation von Wirkstoffteilchen statt, so daß die Flußrate durch die Haut nach und nach auf Sättigungsflußniveau abfällt und damit je nach Ausgangskonzentration ein großer Teil der initial vorhandenen therapeutischen Aktivität verlorenggeht.

In vielen Fällen solcher Rekristallisation konnte mikroskopisch beobachtet werden, daß Kristallisationen ihren Ursprung nicht in den Komponenten des TTS hatten, sondern von der Trennmittelschicht ausgingen.

- 3 -

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik ist es Aufgabe der Erfindung, ein transdermales therapeutisches System anzugeben, welches einen geschichteten Aufbau aus einer Rückschicht und mindestens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht aufweist und bei Lagerung in Kontakt mit einer mit einem Trennmittel vorbeschichteten ablösbaren Schutzschicht keine oder nur unerhebliche vorzeitige Ausfällung des Wirkstoffes erfährt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Trennmittel einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff als die in der Matrixschicht oder in den Matrixschichten verwendeten Grundmaterialien aufweist. Insbesondere wird dies mit fluorhaltigen Polymeren als Bestandteilen der Trennschicht erreicht.

Durch Reihenversuche mit verschiedenen Paarungen zwischen ein- und mehrschichtigen Matrices sowie mit durch unterschiedliche Trennmittel beschichteten Schutzschichten wurde überraschend erkannt, daß Rekristallisationen sich regelmäßig verlangsamen oder sogar komplett ausbleiben, wenn Trennmittel mit einem geringen Diffusionskoeffizienten für den Wirkstoff gewählt werden.

So erweisen sich im erfindungsgemäßen Sinne fluorhaltige Polymere als besonders geeignet, die neben den üblicheren siliconbasierten Trennmitteln in ausreichender Qualität auf dem Markt verfügbar sind. So sind solche Trennmittel bereits im vorgefertigten Verbund mit der in der Regel dickeren Schutzfolie in großer Auswahl verfügbar. Die Verwendung von mit Trennmitteln beschichteten Folien ist gegenüber dem Einsatz von Vollsichten des Trennmittels vorzuziehen, da eine Kostenersparnis des oftmals teuren Trennmittels eintritt oder aber sich Festigkeits-Vorteile ergeben. Es ist jedoch im Sinne dieser Erfindung durchaus auch

möglich, die Schutzschicht einschließlich Trennschicht aus einem einheitlichen Material bereitzustellen.

Die besonders bevorzugten Fluorpolymere können im einzelnen aus Polytetrafluorethylen, Perfluorethylenpropylen-Copolymeren, Perfluoralkoxy-Copolymeren, Polychlortrifluorethylen, Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymeren, Ethylen-Chlortrifluorethylen-Copolymeren, Polyvinylidenfluorid oder auch Polyvinylfluorid bestehen, wobei diese Aufzählung nicht erschöpfend ist und nur eine Auswahl der Möglichkeiten illustrieren soll.

Weiterhin können die Trennmittel aber auch aus anderen im Vergleich zum Matrix-Grundmaterial gering diffusiblen Stoffen bestehen, wie zum Beispiel Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid oder Polyvinylidenchlorid, sofern sie ausreichende Trenneigenschaften besitzen.

Als Grundmaterial erfindungsgemäßer TTS können neben den weitverbreiteten Acrylsäureestercopolymeren auch andere Polymere, wie Polyisobutylen, Polyvinylacetat und Copolymere, Synthesekautschuk, Silicone verwendet werden. Sofern zum Beispiel zur Erzielung einer hinreichenden Klebkraft erforderlich, können Mischungen solcher und anderer Polymere mit Zuschlagstoffen, z.B. Harzen, hautkompatiblen Ölkomponenten, Füllstoffen etc. verwendet werden, wobei die Grundmaterialien der Matrixschicht oder der Matrixschichten zum überwiegenden Teil aus wasserunlöslichen, hautverträglichen Polymeren und für Hautkontakt geeigneten Harzbestandteilen bestehen.

Am deutlichsten tritt der erfindungsgemäße Effekt jedoch auf, wenn Copolymere aus Dienen und Styrol, Polyisobutylen oder Naturkautschuk verwendet und Derivate natürlicher Harze oder Kohlenwasserstoffharze als Klebrigmacher zugesetzt werden.

Der Vorteil der Erfindung kann insbesondere bei Wirkstoffen beobachtet werden, die bei der vorgesehenen Lagertemperatur fest sind. Unter diesen sind beispielsweise besonders hervorzuheben:

zentral wirksame Substanzen wie zum Beispiel Amantadin, Benzatropin, Biperiden, Bornaprin, Trihexyphenidyl, Tranylcypromin, Physostigmin, Selegilin, Doxepin, Maprotilin, Imipramin, Perphenazin, Haloperidol, Benperidol, Sulpirid, Pimozid, Methyphenidat, Amfetamimil, Amphetamin, Cocain, Oxazepam, Alprazolam, Diazepam, Lorazepam, Buspiron, Xanomelin, Piracetam, Ephedrin, Norpseudoeephedrin, Fenproporex, Fenfluramin,

opioide Analgetika wie Morphin, Heroin, Tilidin, Alfentanil, Methadon, Sufentanil, Fentanyl,

peripher wirkende Analgetika wie Ketorolac, Ketoprofen, Indomethacin, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Tenoxicam, Antikoagulantien wie Warfarin, Phenprocoumon, Acetylsalicylsäure, Acenocoumarol,

Antihistaminika wie Pheniramin, Chlorpheniramin, Terfenadin, Trimetinden, Prednisolon, Bamipin, Clemastin,

Steroidhormone, zum Beispiel für postmenopausalen, anabolen, kontrazeptiven oder antiinflammatorischen Einsatz wie Medroxyprogesteron, Levonorgestrel, Testosteron, Metenolon, Nandrolon, Androsteron, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Lynestrenol, Norethisteron, Epimestrol, Estriol, Estron, Estradiolvalerat, Estradiolpropionat, Norethiseronacetat, Norgestrel, Gestoden, Mestranol, Estradiol, Ethinylestradiol,

Prostaglandine, wie Gemeprost, Dinoprost, Sulproston, osteoprotektive Stoffe wie Vitamin D3, Raloxifen, Etidronsäure,

blutdrucksenkende Stoffe wie Enalapril, Captopril, Moxonidin, Clonidin, Timolol, Propanolol, Bupranolol, Bopindolol, Metoprolol, Pindolol, Mepindolol,

- 6 -

sympathotonische Substanzen wie Etilefrin, Ephedrin, Mido-  
drin,

Antiallergika wie Phenuramin, Brompheniramin, Ketotifen,  
Terfenadin, Dimetinden, Cyproheptadin,  
Lokalanästhetika wie Bupivacain, Mepivacain, Lidocain, Bu-  
tanilicain,

Asthmamittel wie Salbutamol, Clenbuterol, Tulobuterol,  
Atropin, Scopolamin, Fenoterol

und viele andere Wirkstoffe, die hier im einzelnen nicht  
weiter aufgeführt werden.

Die Diffusibilität des Trennmittels soll erfindungsgemäß  
geringer sein als diejenige des Grundmaterials der Matrix-  
schichten. In der Literatur sind eine Reihe von Methoden  
zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten beschrieben,  
welche sich aus den Fickschen Gesetzen ableiten. So ist es  
zum Beispiel möglich, mit Wirkstoff vorbeladene Schichten  
des Trennmittels oder aber eines Matrixgrundmaterials bei  
festgelegter Temperatur in einer Diffusionszelle zu unter-  
suchen, in welcher die freigesetzte Substanzmenge in Abhän-  
gigkeit von der Zeit bestimmt werden kann. Das Verfahren  
der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten ist zum Beispiel  
nach Kokubo et al., Proceed. Intern. Symp. Control, Rel.  
Bioact. Mater. 17 (1990), S. 271-272 durchführbar. Der sich  
ergebende Diffusionskoeffizient des Trennmittels soll bei  
erfindungsgemäßen TTS niedriger sein als der Diffusionsko-  
effizient der Matrix.

In Fig. 1 ist beispielhaft ein erfindungsgemäßes System,  
bestehend aus Rückschicht (1), Matrix (2), Trennmittel  
(Trennschicht) (3) und Schutzschicht (4) dargestellt. Die  
Matrix (2) kann auch mehrschichtig ausgebildet sein.



- 7 -

**Beispiel 1:****Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems**

2,0 g	17- $\beta$ -Estradiol-semihydrat, mikronisiert
60,0 g	Cariflex ® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Block-copolymer)
120,0 g	Staybelite Ester 5E (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten )
20 g	dickflüssiges Paraffin

werden bei Raumtempertur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend mit einer Spaltbreite von 500 Mikrometern auf 100 Mikrometer dicke, mit 2 g/m<sup>2</sup> Silikonkautschuk vorbeschichtete Polyesterfolie beschichtet. Der Ausstrich wird je zehn Minuten lang bei 25°C, bei 50°C, bei 80°C und bei 95°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 10 cm<sup>2</sup> erhalten, die in Verbundpackstoff aus Papier/Aluminiumfolie/Heißsiegelschicht unter Zugabe einer Trockentablette, enthaltend 0,3 Calciumsulfat (welches zuvor bei 180°C vorgetrocknet wurde) verpackt werden.

Anschließend wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die noch warme Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 20 cm<sup>2</sup> erhalten.

**Beispiel 2:****Vergleichsbeispiel zu 1**

2,0 g	17- $\beta$ -Estradiol-semihydrat, mikronisiert
-------	---

- 8 -

60,0 g	Cariflex <sup>®</sup> TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer)
120,0 g	Staybelite Ester 5E (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)
20 g	dickflüssiges Paraffin

werden bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend mit einer Spaltbreite von 500 Mikrometern auf 100 Mikrometer dicke, mit Fluorpolymer vorbeschichtete Polyesterfolie (Scotchpak<sup>®</sup> 1022) beschichtet. Der Ausstrich wird je zehn Minuten lang bei 25°C, bei 50°C, bei 80°C und bei 95°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 10 cm<sup>2</sup> erhalten, die in Verbundpackstoff aus Papier/Aluminiumfolie/Heißsiegelschicht unter Zugabe einer Trockentablette, enthaltend 0,3 g Calciumsulfat (welchs zuvor bei 180°C vorgestrocknet wurde, verpackt werden. Anschließend wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die noch warme Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 20 cm<sup>2</sup> erhalten.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System mit geschichtetem Aufbau aus einer Rückschicht (1) und mindestens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht (2), zur Lagerung aufgelegt auf einer mit einem Trennmittel (3) beschichteten ablösbaren Schutzschicht (4), dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel (3) einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff aufweist als die in der Matrixschicht (2) oder in den Matrixschichten verwendeten Grundmaterialien.
2. Transdermales therapeutisches System, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Wirkstoff in übersättigtem Zustand vorliegt.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusionskoeffizient des Trennmittels (3) für den Wirkstoff höchstens bei einem Zehntel des Diffusionskoeffizienten der Grundmaterialien der Matrixschicht (2) oder der Matrixschichten für den Wirkstoff liegt.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel ein fluorhaltiges Polymer ist.
5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel in einer Dicke zwischen 0,1 bis 5  $\mu\text{m}$  als zusammenhängende Schicht (3) auf der Schutzschicht aufgebracht ist.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Grundmaterialien der Matrixschicht (2) oder der Matrixschichten zum überwie-

- 10 -

genden Teil aus wasserunlöslichen, hautverträglichen Polymeren und für Hautkontakt geeigneten Harzbestandteilen bestehen.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, daß die Polymere Copolymere aus Dienen, Styrol, Polyisobutylene oder Naturkautschuk sind.

8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 6, gekennzeichnet dadurch, daß die genannten Harzbestandteile Derivate natürlicher Harze oder Kohlenwasserstoffderivate sind.

9. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei mindestens einem Wirkstoff um ein Steroidhormon handelt.